Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der
Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

H y d a n t o i n - P r ä p a r a t e
u n d M a k r u l i e

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ivo L e m k e
aus Berlin

Würzburg 1957

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der
Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. H. Schuermann

Hydantoin-Präparate und Makrulie

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ivo Lemke
aus Berlin

Würzburg 1957

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Referent: Prof. Dr. med. H. Schuermann

Tag der Promotion: 18.12.57

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Geschichte	2
Chemie der Hydantoinpräparate	3
Wirkungsbereich und Indikation	5
Wirkungsmechanismus	6
Nebenerscheinungen	9
Die Makrulie	11
Das klinische Bild der Makrulie	12
Das pathohistologische Bild der Makrulie	14
Über das gemeinsame Auftreten der Makrulie mit anderen Krankheiten	17
Ätiologie der Diphenylhydantoin-Makrulie	18
Statistiken	21
Therapiemöglichkeiten	24
Differentialdiagnostisches	26
Zwei an der Universitäts-Haut-Klinik Würzburg beobachtete Makruliefälle	26
Zusammenfassung	31

Einleitung.

Die medikamentöse Therapie der Epilepsie mit Hydantoin-Präparaten, insbesondere Diphenylhydantoin (DH) hat seit 1938 so große Erfolge erzielt, daß sie von zahlreichen Autoren als die zur Zeit beste Methode angesehen wird.

Abgesehen von unerwünschten zentralnervösen und allergischen Nebenerscheinungen, die bei jeder Hydantoinmedikation auftreten können, und die auch durch Kombination mit Barbituraten nicht ganz auszuschalten sind (LUSTIG), zeigt sich beim Diphenylhydantoin oft eine hyperplastische Gingivitis, die groteske Ausmaße annehmen kann, so daß die Bezeichnung "Makrulie" dem Krankheitsbild adäquat erscheint.

Aufgabe dieser Arbeit ist, eine Übersicht über den Stand der Forschung auf diesem Gebiet zu geben, in Sonderheit die Frage zu untersuchen, ob die genannte Makrulie allein auf die Diphenylhydantoin-Medikation zurückzuführen ist, oder auch ohne diese auftritt.

Außerdem werden zwei Beobachtungen von Diphenylhydantoin-Makrulie beschrieben, die an der Würzburger Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten gemacht wurden.

Geschichte.

Im Jahre 1907 fand BILTZ das Hydantoin, ABDERHALDEN erwähnte es 1914 in seinem Lehrbuch der physiologischen Chemie; 1916 erschien als erstes Hydantoin-Präparat das Schlafmittel "Nirvanol". 1919 bis 1921 berichteten PENSKY, KATZENSTEIN und v. KLEBELSBERG über gute antikonvulsive Wirkungen des Nirvanols, während sich bald darauf warnende Stimmen wegen der dabei auftretenden Intoleranzerscheinungen erhoben: DE RUDDER beschrieb 1926 die sogenannte Nirvanol-Anaphylaxie. Er wies nach, daß dieHeilwirkung des Nirvanols bei Chorea minor gesetzmäßig mit dem Ausbruch eines morbilliformen Exanthems verbunden ist, und machte auf die Analogie mit der Serumkrankheit aufmerksam. Er bezeichnete das Nirvanol als das wertvollste Antichoreatikum.

Die Firma Sandoz brachte1931 ein neues Hydantoin-Präparat (Methyl-phenyläthyl-Hydantoin) heraus, welches von 1935 ab klinisch erprobt wurde. Die Bezeichnung lautete anfangs "Hydantal" (kombiniert mit Luminal), später erschien es ohne Luminal als "Mesantoin".

MERRITT und PUTNAM fanden 1938 auf der systematischen Suche nach wirksamen antikonvulsiven Mitteln das Diphenylhydantoin (DH) [+)] und sie konnten auch bald darauf über gute klinische Erfolge berichten. DH wurde bald das Standardpräparat für die Behandlung der Epilepsie - trotz mancher Nebenerscheinungen -, neben Mesantoin, welches von manchen Autoren wegen der fehlenden Gingivalhyperplasien vorgezogen wird (BLAKE, DETTORI, WALKER). Es wurde versucht, die

---

+) DH-Präparate sind: Antisacer, Dihydan, Dilantin, Diphedan, Dintoin, Diphyntoine, Epanutin, Epiphenyl, Lepitoin, Phenytoin, Tacosal, Zentropil. Kombinationspräparate: DH mit Prominal (Comital), DH mit Prominal und Luminal (Comital L), DH mit Luminal (Zentronal), DH-Bromkomb.-Präparat (Anirrit), DH-Borkomb.-Präparat (Glyboral forte), Apydan (Brom-DH-Phenylathylbarb.-Coffein), Phelantin (DH-Phenobarb.-Desoxyephedrine).

Toxizität und damit die Nebenerscheinungen des DH durch standardisierte Kombination mit anderen Medikamenten (Bor- und Brompräparate, Luminal und Prominal) zu verringern, doch viele Autoren befürworten nach wie vor die reinen DH-Präparate, welche sie nach Bedarf individuell mit Luminal usw. kombinieren.

Die Arzneimittelforschung ist inzwischen weiter auf der Suche nach noch wirksameren und dabei weniger giftigen Substanzen: Bagrosin = 5-(3'Phenanthryl-) 5-methyl-Hydantoin und Nuvarone = 3-methyl-5-phenyl-Hydantoin sind jüngst erschienene Hydantoinabkömmlinge.

Chemie der Hydantoinpräparate.

Das Hydantoin ist ein "Ringsystem" mit der Summenformel $C_3H_4N_2O_2$; mittels Substitution in der CH_2-Gruppe erfährt es im Nirvanol eine ausgeprägte hypnotische Wirksamkeit und deutet damit vielleicht auf eine diskrete Verwandtschaft mit den Barbituraten hin (ZIEHEN). Das "Nirvanol" = 5-5-phenyl-äthyl-Hydantoin besitzt etwa die hypnotische Wirkstärke des Luminals, ist jedoch weniger "giftig" als dieses hinsichtlich Kreislauf und Atmung. - Auffällig ist die Wirkungslosigkeit des Diäthylhydantoins im Vergleich mit der Diäthylverbindung der Barbitursäure (Veronal), erst die Einführung eines Phenylradikals an Stelle eines Äthylradikals erzielt die therapeutische Wirksamkeit (JACOBI).

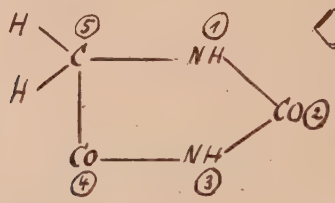
Beim"Nirvanol" werden also die zwei H-Atome der CH_2-Gruppe durch je eine Äthyl- und Phenyl-Gruppe ersetzt, während beim 5-5-diphenyl-Hydantoin an Stelle derselben zwei H-Atome zwei Phenyl-Gruppen eintreten.

Das "Mesantoin" (3-methyl-5-phenyl-5äthyl-Hydantoin) ist dem "Nirvanol" eng verwandt; die zusätzliche Methyl-Gruppe dämpft offenbar die Agressivität des "Nirvanols", während gleichzeitig die antikonvulsive Wirkung erhalten

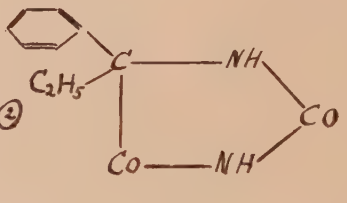
bleibt bzw. sogar erhöht wird.

"Nuvarone" ist ein amerikanisches Präparat von der Formel 3-methyl-5-phenyl-Hydantoin.

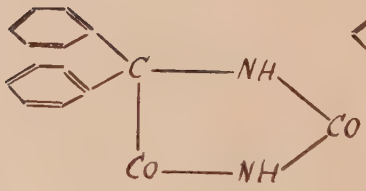
"Bagrosin" - ein neues deutsches Hydantoinat - hat im Tierversuch gute Erfolge gezeigt (NITZ et al.); klinisch entspricht es in der Wirkung etwa den anderen Hydantoinaten, jedoch scheint es sich durch bessere Verträglichkeit auszuzeichnen. Es hat die Formel: 5-(3'Phenanthryl)-5-methyl-Hydantoin.



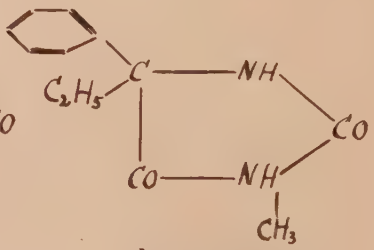
HYDANTOIN



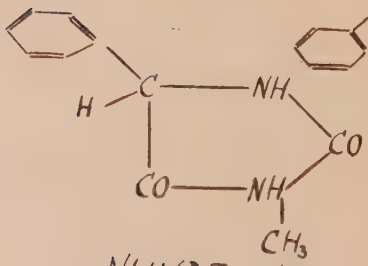
NIRVANOL



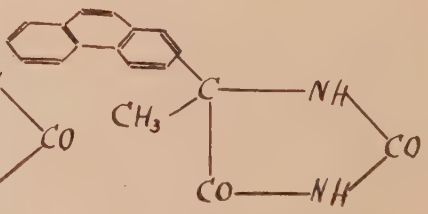
5-5-DIPHENYL-HYDANTOIN



MESANTOIN



NUVARONE



BAGROSIN

Wirkungsbereich und Indikation.

DH und Mesantoin haben sich in der Therapie der großen generalisierten epileptischen Krampfanfälle (Grand mal), der sogenannten Jackson-Epilepsie (fokale Epilepsie) und der psychomotorischen Attacken bewährt, weniger bei Petit mal. DH ist auch seit einiger Zeit in die konservative Behandlung der Trigeminusneuralgie eingeführt (JENSEN, WINIKER-BLANCK); es wurden, kombiniert mit Alkoholinjektionen, gute Erfolge erzielt. Nirvanol, als Antichoreatikum in der Kinderheilkunde bekannt, war ursprünglich als Schlafmittel gedacht (BACHEM).

Die Dosierung von DH und Mesantoin bei Epilepsie ist ganz individuell; für DH durchschnittlich 0,3 g täglich (Toleranzgrenze 0,6 g tägl.), für Mesantoin 0,5 g bis 0,6 g täglich (Toleranzgrenze 1,8 g tägl.).

Bei Trigeminusneuralgie wird weitgehend standardisiert behandelt: 1.-5. Tag 0,6 g tägl., 6.-15. Tag allmählicher Abbau auf 0,3 g tägl., 14 Tage anschließend 0,3 g tägl., dann bei Schmerzfreiheit langsamer weiterer Abbau bis zum Absetzen des Medikamentes (JENSEN).

Nirvanol wurde als Schlafmittel durchschnittlich 0,5 g tägl. verordnet, jedoch wurden bei hartnäckiger Schlaflosigkeit und Erregungszuständen auch 0,75 g bis 1,0 g tägl. gegeben; als Antichoreatikum wurde es in Dosen von tägl. 0,3 g verordnet bis zum Eintritt der sogenannten "Nirvanolkrankheit" (Exanthem, Fieber, Leukopenie, Eosinophilie) nach durchschnittlich 10 Tagen (STOEBER). THEOPOLD bemerkte am 10.Tag der DH-Medikation (Zentropil) bei einem 10jährigen Epileptiker das Auftreten der Nirvanolkrankheit und stellte darauf in 4 Fällen von Chorea minor fest, daß DH in relativ hohen Dosen (0,5 - 0,6 g tägl.) die gleichen Erscheinungen und Heilwirkungen hervorruft wie Nirvanol. SCHMEISER warnt jedoch vor Behandlung der Chorea minor mit so hohen DH-Gaben auf Grund der tödlichen Vergiftung eines 7jährigen Kna-

ben, welcher 20 Tabletten Zentropil (2,0 g) infolge Unachtsamkeit der Mutter in die Hände bekommen und aufgegessen hatte. Dabei ist jedoch entscheidend, daß der Knabe noch nie ein Hydantoinpräparat bekommen hatte; denn 10,0 g DH, - also das fünffache der letalen Dosis des Knaben - führten bei einer DH-vorbehandelten jugendlichen Epileptikerin, in Suicidabsicht genommen, nicht zum Tode (THIELE).

Wirkungsmechanismus.

Über den Wirkungsmechanismus der Hydantoinpräparate ist wenig bekannt. Tierexperimente mit DH haben aber einen Hinweis gebracht, wo nach dem Ursprung der Heilwirkung des DH gesucht werden kann. Folgende Tatsachen sind bekannt:

Im Flüssigkeitshaushalt des Epileptikers spielen sich in vielen Fällen pathologische Vorgänge ab, es fällt vor den Krampfanfällen eine Vermehrung des Albumins im Serum und Wasserretention auf (BRAUN). Im Zuge dieser allgemeinen Hydratation kommt es auch zu einer Quellung der Gehirnzellen, welche zumindest als eine der Voraussetzungen für die Auslösung eines epileptischen Krampfanfalles angesehen werden kann, da die Erregbarkeit einer Zelle vom Quellzustand der Zellkolloide abhängt (ERHARDT). Für die Auslösung des Krampfanfalles selbst dürfte verminderte Sauerstoffzufuhr bzw. -aufnahme durch bestimmte Gehirnzellbezirke infolge Gefäßspasmen verantwortlich sein. Der Hyperventilationsversuch bestätigt dies (BECKER).

Bei STAPLEs Tierexperimenten gelang der Nachweis, daß durch DH-Zuführung hypertrophische bzw. degenerative Veränderungen an den Nebennieren der Versuchstiere (Mäuse) hervorgerufen werden, und zwar besonders in der Zona fasciculata, aber auch in der Zona glomerulosa und im Marke.

WOODBURY beobachtete bei Ratten, die längere Zeit mit

DH behandelt wurden, eine Gewichtszunahme der Nebennieren um 10 bis 20%.

Da die Hormone der Nebennierenrinde von Bedeutung für den Salzstoffwechsel und die Permeabilität der Kapillaren sind, ist wohl mit einiger Sicherheit anzunehmen, daß DH auf diesem Wege in den Flüssigkeitshaushalt eingreift und so einerseits das Sistieren der Krampfanfälle, andererseits aber auch die unerwünschten gingivalen Alterationen herbeiführt, beides auf Grund der indirekten gefäßerweiternden Wirkung. Spasmolytische Wirkungen des DH auf die Muskulatur des Darmes, der Gefäße und des Uterus sind bekannt (SCHLEISSING) - BACHEM wies 1919 u.a. auf anaphrodisische Wirkungen des Nirvanols hin -; bei 66% der mit DH behandelten Kranken tritt Blutdrucksenkung ein (SROKA).

Das DH wird mit bemerkenswert gutem Erfolg ebenso bei der konservativen Therapie der Trigeminusneuralgie angewendet. Dies ist wohl auch der spasmolytischen Wirkung des DH zuzuschreiben, wenn man mit SCHULTE annimmt, daß der Trigeminusneuralgie "krisenhafte vasovegetative Regulationsstörungen zugrunde liegen, die sich im Sympathikus abspielen, wobei insbesondere Gefäßspasmen in den Wurzeln und den Ganglien des Trigeminus wirksam zu sein scheinen".

Für eine Wirkung des DH auf den Hormonhaushalt im beschriebenen Sinne spricht auch die Tatsache, daß adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Desoxycorticosteron (DOC) von KLEIN und McQUARRIE bei der Epilepsiebehandlung mit gutem Erfolg verwendet wurden. KLEIN und Mitarbeiter glauben, daß Nebennierenhormone einige Besserung bei Epilepsie herbeiführen durch ihre Wirkung auf den Elektrolytstoffwechsel.

Der Vorzug der Hydantoinate gegenüber den Barbituraten bei der Epilepsiebehandlung liegt darin, daß sie nicht hypnotisch wirken, und dementsprechend auch die typische epileptische Wesensänderung nicht begünstigen; sie wirken dieser entschieden entgegen, indem sie die Arbeitslust und Kontaktfähigkeit, Leistungshöhe und Regsamkeit der Kranken

steigern, auch der Schlaf wird in vielen Fällen traumreicher und unruhiger als unter Luminalbehandlung. Daraus erhellt, daß der Ähnlichkeit im chemischen Aufbau der Barbiturate und Hydantoinate, auf welche manche Autoren hinweisen, kaum eine Analogie hinsichtlich der Wirkungsweise entsprechen dürfte.

Denn trotz der auf den ersten Blick gleichartigen Wirkung - mehr oder weniger vollständiges Sistieren der Krampfanfälle - scheint diese jeweils auf verschiedene Art zustande zu kommen: Vergleichende Untersuchungen an Katzen über die Wirkung von Luminal und Zentropil auf monosynaptische und polysynaptische Rückenmarksreflexe zeigten für Zentropil eine lähmende Wirkung ausschließlich auf die polysynaptischen Reflexe, während Luminal auch die monosynaptischen Reflexe hemmt.(STILLE).

Der Anteil der durch DH geheilten bzw. deutlich gebesserten Epileptiker liegt bei etwa 70%; die Statistiken zeigen Zahlen von 56% bis 97%. Dabei sind die subjektive Beurteilung seitens der verschiedenen Autoren, sowie Verschiedenheiten in der Zusammensetzung der beobachteten Krankengruppen, die jeweilige Höhe der Dosierung, die Dauer der Medikation und ähnliche Faktoren zu berücksichtigen, die eine objektive vergleichende Betrachtung verschiedener Statistiken praktisch unmöglich machen.

Es hat sich gezeigt, daß die Kombination von Hydantoinaten mit Barbituraten - im Gomital und Zentronal z.B. - optimale Wirkungen erzielen kann (SELIGER), wobei die anfallshemmende Wirkung beider Medikamente sich anscheinend potenziert; denn die angewandten Dosen sind niedriger als sie bei der Medikation von Hydantoinaten bzw. Barbituraten allein üblich sind. Der entscheidende Vorteil besteht in der weitgehenden, jedoch nicht gänzlichen Ausschaltung der Nebenwirkungen beider Medikamente (LUSTIG).

Dem Mesantoin geben verschiedene Autoren den Vorzug vor dem DH, weil es kaum gingivale Erscheinungen hervorruft. Trotzdem konnte sich dieses Mittel gegen das DH nicht entscheidend durchsetzen, wegen der manchmal schwerwiegenden Nebenerscheinungen: Mehrere Todesfälle infolge Schädigung des hämatopoetischen Systems wurden bekannt (ROHRBACH, STÄHLI). In dieser Hinsicht besteht eine gewisse Verwandtschaft zum Nirvanol, wie auch die übrigen Nebenerscheinungen des Mesantoins denen des Nirvanols ähneln, ohne jedoch deren Häufigkeit und Stärke zu erreichen.

Über Verbleiben und Abbau des DH berichten TOMAN und TAILOR: Nach einmaliger intravenöser DH-Gabe beim Kaninchen findet man es hauptsächlich in der Leber, dann, in schwächerer Konzentration in Gehirn, Nieren, Blut und Muskeln. Bei DH-Dauerverabreichung jedoch findet man im Gehirn dreimal mehr DH, als in der Leber, welche demnach bei der Entgiftung des DH die Hauptrolle zu spielen scheint.

Von einer absoluten Toxizität kann aber nicht die Rede sein, da einige Suicidversuche, sowohl mit DH (2,4 g und 3,5 g) als auch mit Mesantoin (7,2 g und 8,0 g (!)), nicht zum Tode führten und auch keine Dauerschäden setzten. Voraussetzung für irreversible toxische Schäden durch Hydantoinate dürfte also eine individuelle Disposition sein.

Nebenerscheinungen.

Bei Mesantoin zeigen sich allergische Reaktionen in 4-5% der Fälle: Erytheme, urticarielle oder morbilliforme Exantheme. Durch Unterbrechen der Medikation klingen diese Erscheinungen bald ab, nach 8 - 14 Tagen kann Mesantoin erneut verabreicht werden, da Immunität eingetreten ist. Wenn der Ausschlag jedoch von Fieber, Lymphdrüsenschwellung oder Leukopenie begleitet ist, muß das Medikament sofort

abgesetzt werden, da weitere Mesantoinverordnung zu Dermatitis exfoliativa generalisata oder bullosa führen kann. In ganz seltenen Fällen kann eine allergische Reaktion des Knochenmarkes auch zu einer Panmyelophthise führen, die es rechtzeitig zu erkennen gilt (Blutbildkontrolle !). Gingivale Veränderungen wurden bei Mesantoin bisher nicht beobachtet außer in zwei Fällen (HALLEN), die aber nur vorübergehender Natur waren.

Auch bei Nirvanol wurden allergische Symptome festgestellt, Haut- und Schleimhautreaktionen mit Juckreiz und Fieber, ödematöser Schwellung des Gesichtes ("Nirvanolgesicht") - nervöse Erscheinungen bestanden in Doppeltsehen, Verwirrtheit und Amnesie. Bei längerem Gebrauch konnte es, ähnlich wie das Mesantoin, zu Schäden am hämatopoetischen System führen (JACOBI, SROKA). Gingivahyperplasien bei Nirvanol wurden bisher nur von SROKA erwähnt; er weist auf die oft mangelhafte Zusammenarbeit zwischen Arzt und Zahnarzt hin und meint, daß die medikamentöse Ursache oft nur nicht erkannt worden sei. Indessen ist m. W. kein konkreter Fall veröffentlicht.

Die Nebenwirkungen bei DH bestehen in allergisch-exanthematischen Reaktionen der Haut - fast immer von Eosinophilie begleitet - und in einer Reihe nervös-toxischer Symptome.

Die Hauterscheinungen lassen regelmäßig Immunität zurück, so daß nach vorübergehendem Absetzen des DH nach 8-10 Tagen dieses wieder gegeben werden kann.

Dagegen sind die nervös-toxischen Erscheinungen (Tremor, Ataxie, Schwindel, Amblyopie, Doppeltsehen, psychomotorische Unruhe und gastro-intestinale Störungen) nicht vorübergehender Art und nötigen meist zur Reduzierung der DH-Dosis, bzw. zur Umstellung auf andere Medikamente. Interessant ist dabei die Feststellung STÄHLIs, daß ein weitgehender Antagonismus zwischen dem Auftreten der nervösen und allergischen Intoleranzerscheinungen zu bestehen scheint, d.h.,

daß die neurologischen Symptome nur selten gemeinsam mit allergischen Hautreaktionen auftreten. Die gingivalen Alterationen sowie Hypertrichosis zeigen sich meist erst nach einigen Wochen bis Monaten, manchmal sogar erst nach ein paar Jahren ununterbrochener DH-Medikation.

Interessant ist die Mitteilung ABRAHAMs, daß ein Epileptiker unter DH-Behandlung seine frühere dunkle Haarfarbe wieder gewann, nachdem er bereits ergraut war (dasselbe beobachtet HOROWITZ übrigens bei einem anderen Patienten nach Vitamin-B 12-Behandlung).

Die Makrulie.

Die Makrulie - analog Makroglossie, Makrocheilie gebildet: μακρός = groß, τὰ οὖλα = das Zahnfleisch -, bisher meist als Hypertrophie oder Hyperplasie der Gingiva bezeichnet, tritt nach den Untersuchungen WEINLANDs und BECKERs zwar auch bei Epileptikern o h n e DH-Medikation auf, jedoch steigt bei DH-Gabe die Anzahl der Makrulie-Erkrankungen (nach den sehr umfassenden Untersuchungen WEINLANDs) um etwa das Dreifache.

In der Dermatologie ist die gingivale Hyperplasie bekannt als verhältnismäßig selten vorkommendes Begleitsymptom bei Epiloia = tuberöser Sklerose (SCHUERMANN, TOURAINE). Letzterer schildert zwei Fälle gingivaler Hyperplasie bei genuiner Epilepsie - über eventuell stattgefunden habende medikamentöse Behandlung (DH ?) ist leider nichts gesagt -: Das Photo des zweiten Falles (13jähriges Mädchen), sowie die Beschreibungen der Erscheinungen machen wahrscheinlich, daß es sich dabei um die gleiche Erkrankung handelt, die WEINLAND und BECKER bei ihren Untersuchungen fanden.

Auf Grund eingehender histologischer Untersuchungen

kamen sämtliche Autoren übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß eine Hyperplasie (Vermehrung der Zellelemente) und keine Hypertrophie (Vergrößerung der einzelnen Zellen) vorliegt. Die von HINE gewählte Bezeichnung "fibröse Hyperplasie der Gingiva" trifft für das Endstadium (generalisierte Fibromatose der Gingiva (ZISKIN)) der Makrulie zu, jedoch nicht für ihren Beginn.

Da die bei DH-Medikation auftretende Makrulie häufig derart voluminöse Formen annimmt, wie sie ohne DH nur ganz selten zu beobachten sind, wird - nach SCHUERMANN - als Benennung für dieses Krankheitsbild "Diphenylhydantoin-Makrulie" (DH-M) gewählt.

Das klinische Bild der Makrulie.

Die DH-M beginnt, meist nach 1-3monatiger DH-Medikation, im Frontzahngebiet auf der labialen Seite; man beobachtet entweder eine Vergrößerung und Anschwellung einer oder mehrerer Interdentalpapillen oder auch eine mehr diffuse Anschwellung des gesamten Gingivalsaumes. In jedem Falle scheint die Erkrankung von den Interdentalpapillen ihren Ausgang zu nehmen (ZISKIN), die sich in der Folge über die labialen Zahnflächen vorschieben, bis sie mit den Nachbarpapillen zusammenstoßen und gemeinsam mit diesen in Richtung auf die Okklusionsebene weiterwachsen. In extremen Fällen wird diese erreicht, von den Zähnen ist dann höchstens noch 1-2 mm der Schneidekante zu sehen; zuweilen schießen die wuchernden Massen noch über die Okklusionsebene hinaus und sperren den Biß.

Man sieht nach einem anfänglichen, vorübergehenden Stadium, welches Verdickung, Rötung und glatte Oberfläche, sowie relativ weiche Konsistenz zeigt, als Kennzeichen der DH-M folgenden Befund:

1.) Die DH-M ist meist auf die labio-buccale Seite der

Gingiva beschränkt; nur selten - in extremen Fällen - wird sie auch auf der lingualen Seite beobachtet. Sie kann am Oberkiefer oder am Unterkiefer oder an beiden gleichzeitig auftreten und umfaßt meist den Bereich der Frontzähne; jedoch ist auch oft die Gingiva der Prämolaren beteiligt.

2.) Man sieht höckerige, manchmal blumenkohlartige Vorwölbungen von etwa halbkugeliger Form, deren Zentrum sich ungefähr im Bereich der normalen Interdentalpapillen befindet; auch in ausgeprägten Fällen sieht man trotz scheinbaren Konfluierens und einheitlicher wulstiger Verdickung ziemlich regelmäßige Einziehungen jeweils über den Zahnmitten.

3.) Die Farbe des Zahnfleisches ist blaßrosa und die Oberfläche ist gestippelt ("stippled Gingiva" ZISKIN) wie bei der gesunden Gingiva.

4.) Die Konsistenz der Verdickungen ist straff-bindegewebig, resilient.

5.) Es besteht keine erhöhte Blutungsneigung.

6.) Die Abgrenzung sowohl gegen die lockere Schleimhaut des Vestibulums wie auch in distaler Richtung ist deutlich.

7.) die DH-M tritt deutlich nur an bezahnten Kiefern auf, meist nur bei Patienten unter 30 Jahren.

8.) Auffallend ist die absolute Schmerzfreiheit, die auch in den schweren Fällen bestehen bleibt, so daß die Patienten auf den hyperplastischen Massen beschwerdefrei kauen können und höchstens im Sprechen behindert sind.

9.) Es besteht k e i n Foetor ex ore.

Dieses Bild mit seinen mannigfachen eindeutigen Symptomen ist kaum mit gingivalen Alterationen anderer Ursachen zu verwechseln. Schwieriger ist es, die richtige Diagnose zu finden, wenn die Makrulie - wie es oft der Fall ist - von einer Sekundärinfektion überlagert wird. Die Voraussetzungen dafür sind günstig, da einmal infolge der Schmerzlosigkeit keine besondere Sorgfalt auf die Zahnpflege verwendet wird, zum anderen aber die Bildung von tiefen Zahn-

fleischtaschen die Ansiedlung von pathogenen Keimen ermöglicht. Es bietet sich dann ein Bild, welches wesentlich von dem der einfachen Makrulie abweicht: Ulzeration an Stellen lokaler Reizung, das hyperplastische Gewebe ist teilweise gerötet, von schwammiger Konsistenz, blutet leicht und schmerzt; auf Druck entleert sich aus den Zahnfleischtaschen eitriges Sekret. Weiter kommt es zu Schäden am Zahnhalteapparat durch Resorption der Alveolen, und infolgedessen zu einer Lockerung der Zähne. Wenn der Prozess soweit fortgeschritten ist, bleibt in der Regel nur noch die Extraktion der Zähne im Bereich der Hyperplasie (MATHIS, TRACKSDORF). STERN et al. beobachteten ausnahmsweise auch eine andere Lokalisation: sie sahen bei einem 47jährigen Epileptiker am harten Gaumen, rechts von der Mittellinie, gegenüber den Prämolaren zwei parallele Paare von kleinen festen Knötchen, die klinisch als Papillome erschienen. Die Exzision des größten Knötchens führte zu baldigem Rezidiv, die histologische Untersuchung zeigte das gleiche Bild wie die gewöhnliche DH-Makrulie.

Pathohistologisches Bild der Makrulie.

Bezüglich der Pathogeneseder Makrulie haben histologische Reihenuntersuchungen zu einiger Klarheit geführt (ZISKIN, KING, STERN et al., SIEGMUND). Letzterer unterscheidet drei Stadien der gingivalen Veränderungen und zwar:

1.) ödematöse Schwellung der Gingiva mit Auflockerung sowohl des bindegewebigen Stromas als auch des Epithels; die starke Erweiterung der peripheren Kapillaren ist nach KING die Ursache der makroskopisch charakteristischen rötlichen Flekkung bei den ersten klinischen Anzeichen der Makrulie. SIEGMUND betont eine vermehrte Abschilferung des Oberflächenepithels und frühzeitige Ausbildung von Epithelzapfen im Sinne einer Akanthose. In anderen Arbeiten (BRUSZT, HAYM,

MATHIS) wird, im Gegensatz zu SIEGMUND, die Meinung vertreten, daß in erster Linie die Bindegewebsalterationen für das "Volumen auctum" (MATHIS) verantwortlich seien, die Akanthose hingegen nur sekundärer Art sei. Dafür spricht auch die Beobachtung ZISKINs, daß die Bindegewebspapillen außergewöhnlich nahe an die Epitheloberfläche heranreichen.

Die erweiterten Gefäße sind meist strotzend mit Blut, gelegentlich auch mit homogenen Eiweißmassen gefüllt; der Durchtritt von Blutflüssigkeit durch die aufgelockerten Kapillarmembranen und Venenwände in das umgebende Gewebe ist zu erkennen. Am Bindegewebsgerüst ist außer einer Anschwellung der ruhenden Bindegewebszellen und einer leichten Verquellung der Grundsubstanz in dieser Phase keine Veränderung zu bemerken. ZISKIN weist auf anfängliche Ähnlichkeit mit der Schwangerschaftsgingivitis hin.

2.) Produktive Entzündung. Perivaskuläre Zellinfiltrate, hauptsächlich Plasmazellen, dazu vermehrte und vergrößerte Histiozyten und kleine protoplasmaarme lymphoide Elemente bestimmen das Bild. Granulozyten sind nur spärlich vertreten. Die Grundsubstanz des Bindegewebes ist leicht verquollen, die Fibrillen sind vielfach verbreitert, die Gitterfasern imprägnieren sich mit Kollagen. Die zellige Infiltration ist am stärksten in den tieferen knochennahen Abschnitten, in den Papillarkörpern meist geringer. CROME und ZISKIN erwähnen auch epitheliale Perlenbildung, die ZISKIN aber als quer angeschnittene Epithelzapfen anspricht. Weiter erwähnt CROME Splitter von zentral verkalktem Osteoidgewebe ohne Haverssche Kanäle, auch THOMA und ZISKIN berichten über "metaplastic bone"; Größe und Anzahl der Blut- und Lymphgefäße in den Interdentalpapillen wächst. Endothelproliferation bewirkt die Bildung neuer Kapillaren im periostalen Anteil des Coriums (ZISKIN).

3.) Das dritte Stadium ist gekennzeichnet durch ein Zurücktreten der Zellinfiltrate; statt dessen bemerkt man ein faserreiches zellarmes Bindegewebe: Breite kollagene Faserbündel, zwischen denen nur wenige meist enge Kapillaren

verlaufen, vermitteln den Eindruck eines keloidartigen fibromatösen Bindegewebes. Interessant ist die Feststellung SIEGMUNDs, daß derartige Fibromatosen fast ausschließlich in zahnlosen Kiefern gefunden wurden, gewissermaßen als narbiger Endzustand der hyperplastisch-entzündlichen Veränderungen.

Da er außerdem bemerkt, daß er 1935 schon bei luminalbehandelten Epileptikern und Schwachsinnigen hypertrophische Gingivitiden von zum Teil groteskem Ausmaß sah, so dürfte damit die Gültigkeit der Feststellungen WEINLANDs und BEKKERs erwiesen sein, die auch ohne DH-Medikation Gingivahyperplasien bei Epileptikern fanden. Die Makrulie ist also nicht als ausschließliche Folge der DH-Verabreichung aufzufassen; man kann dem DH nur eine gewisse Fähigkeit zusprechen, sonst latent bleibende pathologische Prozesse an der Gingiva manifest werden zu lassen, bzw. bereits vorhandene gingivale Alterationen deutlicher auszuprägen.

SIEGMUND faßt die Zellinfiltrate und Faserbildungen im Bindegewebe als Erfolg einer Durchsaftungsänderung auf, im Sinne eines vermehrten Angebotes von eiweißhaltigem flüssigen Nährmaterial. Er spricht von einer schwereren Form der peristatischen Hyperämie im Sinne RICKERs. Resorbiert wird diese Exsudation unter Mitwirkung der Plasmazellen, daneben wird auch von der Grundsubstanz und den feinen Bindegewebsfibrillen Eiweiß adsorbiert mit schließlicher Ausbildung kollagener Fasern und Hyalinisierung. Nach vollendeter Resorptionsleistung verschwinden die Plasmazellen, übrig bleiben die gequollenen Fasern als hyaline keloidartige Bildungen. HAIM stellte bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen eine Differenzierungshemmung und erhöhte Proliferationsaktivität des Bindegewebes fest. Ausdruck für das Verharren in niedrigen Differenzierungsstadien sind dünne Bindegewebsfibrillen und ihr präkollagener Versilberungsmodus. Als Ausdruck für eine erhöhter Proliferationsaktivität sind die betrachtliche Anzahl der relativ kurzen Fibrillen mit zugespitzten Enden ("tapered ends"), die Menge der Skleroproteid-Filamente sowie die Vermehrung der interfibrillären

Kittsubstanz zu werten. KING und ZISKIN stellten fest, daß auch bei klinisch einwandfreier, scheinbar unveranderter Gingiva mikroskopisch Veranderungen im Sinne einer Makrulie an Corium und Epithel nachzuweisen sind.

Über das gemeinsame Auftreten der Makrulie mit anderen Krankheiten.

Die DH-M tritt meist allein auf, regelmäßige organische Begleiterkrankungen sind nicht bekannt; es wird selten über einzelne Fälle berichtet, die pathologische Veränderungen an anderen Organen aufweisen:

THOMA beschreibt außer DH-M zwei Follikulärzysten bei einem 11jährigen Mädchen und erhebt die Frage, ob das DH eventuell die Entwicklung der Zysten hervorgerufen oder begünstigt haben könnte. 717

Die Patientin - Fall 1 dieser Arbeit s.u. - weist einzelne Fingerknöchelpolster und eine Dupuytren'sche Kontraktur außer der Makrulie auf.

BENCIT fand Stellungsanomalie der Zähne (ein oberer Prämolar gedreht, Diastemata, obere seitliche Inzisiven nicht angelegt) bei einem Patienten mit DH-M. Auch ZISKIN berichtet über Stellungsanomalien bei Kindern mit DH-M.

CROME schildert einen DH-M-Fall bei Mikrocephalie, Idiotie und rechtsseitiger Hemiplegie.

Außerdem wurde des öfteren ein Absinken des Vitamin-C-Spiegels im Blute von Patienten mit DH-M beobachtet (FRANKEL, KIMBALL und SELIGER) - jedoch zeigte sich sowohl bei Tierexperimenten, als auch bei Therapieversuchen mit Vitamin-C-Verabreichung, daß kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Vitamin-C-Mangel und der DH-M besteht (THOMA, ZISKIN, WEINLAND).

Ätiologie der Diphenylhydantoin-Makrulie.

Über die Ätiologie der DH-M gehen die Meinungen auseinander. Weder die Schwere der Krampfanfälle, noch die Höhe der DH-Dosierung, noch die Therapieerfolge sind mit dem Ausmaß der gingivalen Erscheinungen in Beziehung zu setzen. Die Dauer der DH-Behandlung ist zwar anscheinend insofern ein Faktor, als ein Patient umso ausgeprägtere Makrulie zeigt, je länger DH zugeführt wird, jedoch zeigen vergleichsweise andere Patienten mit langerer Behandlungsdauer geringere Hyperplasien (BRUSZT, ZISKIN).

Auch das Alter der Patienten scheint eine Rolle zu spielen: Besonders Kinder zeigen die schwereren Formen der Makrulie, was ZISKIN auf den aktiv wachsenden kindlichen Organismus zurückführt, der die Reizwirkung des DH verstärken könnte, sowie auf besonders mangelhafte Mundpflege der Kinder. WEINLAND meint, daß ursächliche Erwägungen in den Formenkreis der neuralen Dystrophie SPERANSKYs weisen könnten. RITTER und REITER fanden bei Tierexperimenten, daß durch den operativen Eingriff bei Glasringeinpflanzungen u.a. in die Nähe der Hypophyse bei Hunden schwere Verletzungen der Kopf- und Kaumuskulatur entstehen, die funktionelle Störungen im Kauapparat und in der Mundhöhle hervorrufen; diese seien von SPERANSKY und Mitarbeitern irrtümlich als neurale Dystrophien gedeutet worden. Danach dürfte die neurale Dystrophie aus dem Kreis der möglichen Ursachen ausscheiden.

SIEGMUND macht neurozirkulatorische Störungen in der Schleimhaut für die Makrulie verantwortlich, indem er eine "zentrale vasomotorische Beeinflussung umschriebener peripherer Körperabschnitte, nämlich der Paradentalgewebe" annimmt, da ein veränderter Reizzustand der Vasomotoren - im Sinne einer erhöhten Parasympathikusreizung - Voraussetzung für eine solche Durchblutungsstörung sei, wie er sie in dem untersuchten Gingivalgewebe fand.

Die Ergebnisse STAPLEs - Nebennierenhypertrophie bzw. -degeneration bei DH-behandelten Mausen - scheinen jedoch mehr in die Richtung der hormonalen Dysfunktion zu weisen. Die von STAPLE außerdem festgestellte erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Bindegewebe sowie die Kollagenbildung verknüpft MATHIS mit den Nebennierenveränderungen, indem er auf die Steurung der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Kollagenbildung durch Hormone des Hypophysen-Nebennieren-Systems hinweist. Danach ist also anzunehmen, - soweit es erlaubt ist, von Tierexperimenten Rückschlüsse auf die Wirkung des DH beim Menschen zu ziehen - daß DH über Veränderungen an den Nebennieren auf hormonalem Wege erweiternd auf die gingivalen Gefäße wirkt, unter gleichzeitiger Steigerung ihrer Permeabilität. Auf Grund des vermehrten Nahrungsangebotes kommt es dann zur Hyperplasie der Gingiva, besonders an solchen Stellen, die dauernden lokalen Reizen ausgesetzt sind, z.B. durch Zahnstein, überhängende Füllungsränder, fehlende approximale Kontaktpunkte bei Füllungen oder schlechtsitzende Kronen. Auch einmaliger Stoß oder Schlag während eines Krampfanfalles oder der physiologische Reiz des Zahndurchbruches bei Kindern können eine übertriebene Beantwortung seitens der Gingiva hervorrufen (WOLF). Öfter dürfte auch, infolge Vernachlässigung der Mundpflege, eine chronische marginale Gingivitis schon vor Beginn der DH-Behandlung bestanden haben, die infolge der Stase in den Kapillaren der Gingiva die DH-Wirkung begünstigen könnte.

Jedoch ist zu betonen, daß alle diese lokalen Reize nur eine sekundäre Rolle spielen; sie sind keine auslösenden Faktoren, sondern verschlimmern lediglich das Krankheitsbild BRUSZT, STAMMERS).

Nicht leicht zu klären ist die Frage, warum gerade die Gingiva derartige Veränderungen erleidet; man kann nur annehmen, daß ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren dazu führt:

Bekannt ist allgemein die große Reaktionsbereitschaft

der Gingiva bei Blutkrankheiten, Avitaminosen und hormonalen Störungen; da sie, unmittelbar paradental gelegen, beim Kauen oft genug denselben traumatischen und infektiösen Einflüssen wie die Zähne selbst ausgesetzt wird, ist wohl eine erhöhte Reaktionslage zu erwarten, die durch die DH-Medikation auf dem beschriebenen Wege übersteigert wird, und so aus dem Gleichgewicht gerät. Dazu kommt meist mangelnde oder mangelhafte Zahnpflege und oft Indolenz der Patienten, wodurch der Erkrankung noch Vorschub geleistet wird.

Ergänzend sei hier bemerkt, daß die gleichfalls als Nebenerscheinung bei DH-Medikation bekannte Hypertrichosis ebenso wie die DH-M nach ca. 2-3 Monaten auftritt und ca. 1 Jahr nach Absetzen des DH wieder verschwindet (LIVINGSTON). Anhaltspunkte für gleichzeitiges Auftreten beider Erscheinungen bei denselben Patienten bestehen nicht, jedoch legt die zeitliche Koinzidenz eine kausale Kongruenz nahe.

BRANDON und MASI neigen zu der Ansicht, daß die gingivalen Alterationen auf die toxische Einwirkung von A b b a u p r o d u k t e n des DH zurückgeführt werden können, welche durch die Speicheldrüsen ausgeschieden werden; VAN DER KWAST nimmt eine Antigen-Antikörperreaktion ebenfalls durch Abbauprodukte des DH an, da Hauttests auf DH stets negative Ergebnisse zeigten.

TRACKSDORF fand bei zwei DH-behandelten Epileptikern Blutungsneigung des Zahnfleisches, sowie durch Röntgenaufnahmen nachgewiesene Resorption des Alveolarknochens - ohne eine auffällige Hyperplasie des Zahnfleisches dabei festzustellen. Er schließt daraus auf die Reihenfolge:

1 Blutungsneigung
2 Knochenatrophie
3 Hyperplasie der Gingiva

Dem steht jedoch die Beobachtung STERNs et al. gegenüber, der unter 26 Patienten mit Makrulie nur einen mit Resorptionserscheinungen am alveolären Knochen fand. Es dürfte sich also bei TRACKSDORFS Befunden eher um parodontotische Erscheinungen

handeln, wobei ein mittelbarer Zusammenhang mit der DH-Medikation eventuell angenommen werden könnte.

Statistiken.

Über die prozentuale Häufigkeit von Makrulie bei DH-behandelten Epileptikern findet man sehr unterschiedliche Angaben; das ist nach dem oben gesagten verständlich. Da die individuelle Disposition der ausschlaggebende Faktor zu sein scheint, können nur einheitlich durchgeführte Untersuchungen an einer möglichst großen Anzahl von Kranken eine gültige Prozentzahl erbringen. Die umfassendste Untersuchung - auch zahlenmäßig mit 414 Kranken die umfangreichste - stellten WEINLAND und Mitarbeiter an.

Sie differenzierten bei der Auswertung ihrer Ergebnisse nach Alter und Geschlecht (Männer, Frauen und Kinder unter 18 Jahren); daneben stellten sie an einer hydantoinfreien Kontrollgruppe fest, daß sich auch o h n e Hydantoinbehandlung Makrulie bei Epileptikern findet, allerdings nicht so stark wie unter DH-Medikation, hinsichtlich Zahl und Ausmaß der gingivalen Veränderungen.

Mit DH behandelte:

	Männer	Frauen	Kinder	Zus.	
	111	201	102	414	
davon zeigten	27%	23%	57%	32%	Makrulie

DH-freie Kontrollgruppen:

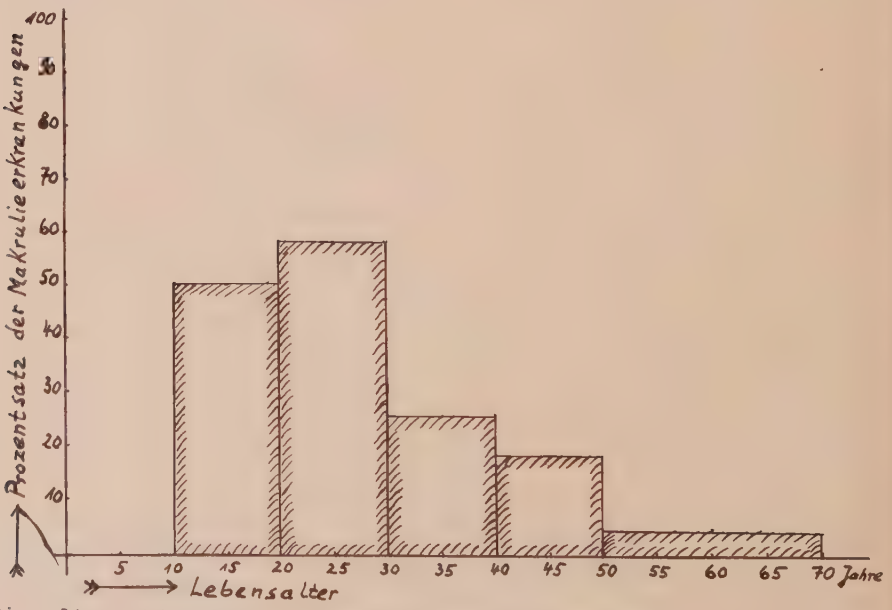
	24	78	29	131	(m.Luminal behand.)
davon zeigten	1=4%	12=15%	5=16%		Makrulie
	12	19	15	46	(ohne jede Medikation)
davon zeigten	-	2	2		Makrulie

Unter DH-Medikation entwickelt sich also in 32%, ohne DH nur in ca. 12% der Fälle eine Makrulie, eine weitere Kontrollgruppe (86 nicht-epileptische Schizophrene) zeigte gar

keine hyperplastischen Veränderungen.

BECKER untersuchte Epileptiker der Heilanstalten Wuhlgarten und Eberswalde. In W. waren - ohne DH-Behandlung - unter 71 Patienten 21,4% mit gingivalen Hyperplasien. Etwa 1 1/2 Jahre nach Einsetzen der DH-Behandlung fanden sich bei erneuter Untersuchung unter 43 Epileptikern - die übrigen meist leichteren Kranken waren inzwischen entlassen oder verlegt worden - 15 Patienten, d.h. 35%, mit Gingivahyperplasien. In E. waren 6 von 41 DH-behandelten Epileptikern mit Makrulie behaftet; von zusammen 84 Kranken zeigten also 21 eine Makrulie = 25%. - Es zeigt sich bei altersmäßiger Aufschlüsselung, daß die Makrulie auffallend häufig bei jüngeren Patienten anzutreffen ist:

im Alter von	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 u.m. Jahren
zeigten von	-	8	19	12	17	11	6	2 Pat. + 10 (o. Alter b.BECKER
	-	4	11	3	3	-	1	-
eine Makrulie	50%	58%	25%	18%	-	5%	-	



Die altersmäßige Verteilung der Makrulie bei DH-behandelten Epileptikern in 10 bzw. 20 Jahre umfassenden Gruppen (n.BECKER).

Auch die bisher veröffentlichten Einzelbeschreibungen von meist extremen Fällen von Makrulie lassen das Gleiche erkennen: von 26 Patienten sind 23 jünger als 30 Jahre.

0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	Jahre
2	12	9	1	2	Fälle

BRUSZT berichtet über insgesamt 30 DH-behandelte Epileptiker (durchschnittlich 0,2 g tägl.), von denen 7 Makrulie zeigten, während bei 30 hydantoinfreien Epileptikern keine Zahnfleischveränderungen festzustellen waren.

PORT unterscheidet auch nach Alter und Geschlecht und kommt dabei zu folgendem Ergebnis:

	Männer	Frauen	Kinder	Zus.	
	33	19	6	58	
davon zeigten	18=55%	14=74%	6=100%	66%	Makrulie

KINGs Untersuchungen erstreckten sich auf 312 Patienten; er stellte zwar keine Unterschiede dem Geschlacht nach fest, doch sah auch er ein Überwiegen der Hyperplasien bei Kindern und Jugendlichen:

Altersgruppe	Zahl der Untersuchten	davon DH-M-erkrankt	= in %
6-13	36	26	= 72
14-20	78	53	= 68
21 u.mehr	198	80	= 40
zusammen	312	159	= 51

Bei PORT ist deutlich ein höherer Anteil der Frauen zu erkennen; doch zeigt der Versuch BERGMAN und BJÖRLINs - acht männliche Epileptiker zeigten nach 6monatiger DH-Medikation sämtlich Hyperplasien des Zahnfleisches -, wie auch WEINLANDs Untersuchungen (s.o.), daß ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts nicht definitiv festzustellen ist.

Weiter liegen noch folgende statistische Zahlen vor:

Autor	Anzahl der DH-behandelten Patienten	davon Patienten mit Makrulie
JANZ	85	1%
LUSTIG u. MAY	38	16%

Autor	Anzahl der DH-behandelten Patienten	davon Patienten mit Makrulie
MERRITTu.PUTNAM	332	3%
STRAUCH	27	4%
GLIGKMAN u.LEWITUS	55	18%
BECKER	71	21%
" "	41	16%
BRUSZT	30	24%
FETTERMAN	28	25%
WEINLAND u.WINDISCH	414	32%
ARNOLD u.ULRICH		ca. 1/3 aller Patienten (vorübergehend)
STERN	50	52%
KIMBALL	152	57%
FRANKEL	48	62%
PORT	58	66%
KING	312	51%
	1 742	davon 536 = 32% m.Makrulie

Therapiemöglichkeiten.

Die beste Therapie besteht im Weglassen der DH-Medikation; da jedoch in vielen Fällen das DH nicht zu entbehren ist, mußtenach Möglichkeiten gesucht werden, die Makrulie bei aufrechterhaltener DH-Medikation therapeutisch anzugehen.

Gingivektomie ist in diesem Fall als einzige Maßnahme nicht erfolgreich (STAMMERS, MATHIS, TRACKSDORF), da nach kurzer Zeit sich Rezidive einstellen. STAMMERS erzielte einen guten Erfolg mit Gingivektomie und anschließender Röntgen-Bestrahlung, außerdem sorgfältiger Mundpflege durch den Patienten selbst. Allgemein läßt sich sagen, daß die Makrulie bei Erhaltung der Zähne auf die Dauer nur mit konservativen Methoden beherrscht werden kann. Das bedeutet regelmäßige Zahnpflege sowohl durch den Zahnarzt wie den Kranken selbst.

Prophylaktisch ist die Beseitigung aller lokalen Reizquellen nötig: supra- und subgingivaler Zahnstein, überhängende Füllungen, mangelhafter approximaler Kontakt zwischen den Füllungen, überstehende Kronen und Brücken. Auch sollten schlechtsitzende herausnehmbare Zahnprothesen erneuert werden, da an den Druckstellen die Gingiva leicht trotz der Zahnlosigkeit hyperplastisch werden kann (ZISKIN, KING).

Die Hauptlast der konservativen Behandlung liegt beim Patienten selbst. Von den amerkanischen Autoren (HINE, ZISKIN, HIRSCHFELD) wird immer wieder betont, daß, wenn jeder Patient sorgfältige Mundpflege triebe, die meisten DH-M überhaupt zu verhindern seien, oder jedenfalls in mäßigen Grenzen gehalten werden könnten.

Dabei ist nicht der Reinigungs-, sondern der Massageeffekt auf die Gingiva ausschlaggebend. KING experimentierte mit zwei Gruppen von Frettchen; dabei bekam die eine Gruppe "Normaldiät" (ohne Knochen), die andere bekam zusätzlich regelmäßig ein Stück Pferderippe, alle Tiere erhielten außerdem gleiche Dosen DH. Der Erfolg war, daß die Tiere der zweiten Gruppe infolge des Nagens und der damit verbundenen massierenden Wirkung auf die Gingiva keine Hyperplasien zeigten, im Gegensatz zur ersten Gruppe, deren Zahnfleisch durchwegs gewuchert war.

HIRSCHFELD konnte an Hand einer Beobachtung nachweisen, daß eine 16jährige Epileptikerin nach zweijähriger Medikation einzig an der Stelle auffällige Makrulie zeigte, die sie bei ihrer gewohnheitsmäßigen Zahnpflege es handelt sich um eine Rechtshänderin - vernachlässigte: Die Interdentalpapillen zwischen $\frac{3-1|}{3-1|}$ waren stark gewuchert, während die übrige Gingiva kaum Veränderungen zeigte.

Es konnte sogar experimentell bei einem Kranken eine Hyperplasie der Gingiva des rechten Oberkiefers "erzeugt" werden, nur durch 14tägiges Unterlassens des Zahnbürstens auf dieser Seite, während der linke Oberkiefer und der ganze Unterkiefer - gebürstet - von Makrulie freiblieben (ZISKIN).

Falls eine Sekundärinfektion der hyperplastischen Gingiva vorliegt, sollte diese ausgeheilt und erst darauf gingivektomiert werden. Anschließend, wird geraten, zu kauterisieren und gleichzeitig Vitamin A,D,B_2 und Leberextrakte zu verabreichen (ARLOTTA).

Differentialdiagnostisches.

Bei der nicht sekundär infizierten DH-M kommt differentialdiagnostisch 1. eine Hyperplasie der Gingiva an Stellen lokaler Reizung in Betracht , 2. eine Elephantiasis bzw. Fibromatosis gingivae - ein zumeist angeborenes Hamartom, dessen Massenzentrum sich gewöhnlich paratubär und lingual befindet.

Bei Sekundärinfektion kann eine Abgrenzung gegen Skorbut Schwierigkeiten machen - einige Autoren vermuteten anfänglich Zusammenhänge in dieser Richtung (ZISKIN, SELIGER), wogegen andere spater diese Vermutungen nicht bestätigen konnten -, doch fehlen die allgemeinen körperlichen Symptome des Skorbuts, und die DH-M reagiert relativ gut auf symptomatische Therapie.

Zwei an der Universitäts-Hautklinik Würzburg beobachtete Makruliefälle.

1.) F. H., 25jährige Stenotypistin, hatte als Kind Masern, außerdem 3mal Lungenentzündung (mit 12 und 14 Jahren); Menarche mit 11 Jahren. Ihre Eltern leben und sind gesund, ebenso eine Schwester. In der Familie sind keine ähnlichen Krankheitszustände bekannt.

Beginn der Erkrankung vor 2 1/2 - 3 Jahren, mit gleich-

zeitigen Veränderungen an den Fingern, der linken Hohlhand und der Gingiva. Außerdem leidet die Patientin an Epilepsie, was sich erst nach intensivem Befragen herausstellte. Ihr Hausarzt verordnete ihr gegen die Krampfanfälle Zentropil +) (3 mal 0,1 g tägl.).

Befund: Über den mittleren Fingergelenken 2 und 4 links, sowie 3 und 4 rechts, sieht man Fingerknöchelpolster.

Im Bereich der Beugesehne des linken Mittelfingers Dupuytren'sche Kontraktur.

Fibromatose der Gingiva am Oberkiefer und Unterkiefer in geringer Ausprägung mit noppenartigem Erscheinungsbild, erstreckt sich bis zu den zweiten Prämolaren; die Oberfläche ist samtartig.

Es bestehen keine Mammafibromatose, keine Keloidbildungen.

Diagnose: Polyfibromatose, Gingivitis fibromatosa, Fingerknöchelpolster, Dupuytren'sche Kontraktur, Epilepsie.

Nach Excision eines fibromatösen Läppchens von der Gingiva ergab sich folgender feingeweblicher Befund:
Epithel mäßig stark gewuchert, teils in Form eingebuchteter Läppchen, teils fingerförmig verzweigt in das Derma proliferierend. Letzteres besteht ausschließlich aus (elasticafreiem) Bindegewebe, kleinen Gefäßen und circumvasalen Zellansammlungen. Neben lympho-histiozytären Zellen treten innerhalb der letzteren Plasmazellen hervor. Diagnose: fibromartiges Gewebe, das von gewucherter Epidermis bedeckt wird. Das Moment der entzündlichen oder blastomartigen Neubildung wird u.a. in dem völligen Fehlen elastischer Fasern offenbar.

Therapie: Vitamin-E-Medikation in Form von Evibion-forte-Dragees gegen die fibromatösen Erscheinungen.

+) Zentropil ist ein Diphenylhydantoin-Präparat der Nordmark-Werke.

2.) G.P., 13jähriger Schüler, ist einziges Kind gesunder Eltern; Tbc., Haut-, Nerven- oder Geistekrankheiten in der Familie werden verneint.

Mit 1 1/2 Jahren Leistenbruchoperation links, mit 2 Jahren doppelseitige Lungenentzündung, etwas später linksseitiger Lymphdrüsenabszess am Hals. Mit 6 Jahren Beinbruch rechter Unterschenkel, mit 8 Jahren nach Verletzung der linken Hohlhand Wundstarrkrmapf, mit 9 Jahren Unterarmbruch links, außerdem Gelbsucht. Seit der Tetanuserkrankung bekommt der Patient in unterschiedlichen Intervallen Krampfanfälle ohne Bewußtlosigkeit, die etwa 2 Min. andauern; es handelt sich mithin um eine symptomatische Epilepsie. Der Patient erhielt seit Mai 1955 tägl. 3 mal eine Tablette Zentropil.

Er hat keine Beschwerden, keinerlei Schmerzen, jedoch blutet das Zahnfleisch beim Zähneputzen; selbst hat er die Veränderung seit Herbst 1955 bemerkt. Er wurde vom Briefträger, der in einer medizinischen Zeitschrift Abbildungen gesehen hatte, die mit dem Krankheitsbild des Patienten übereinstimmten, veranlaßt, die Klinik aufzusuchen.

AZ und EZ sind ausreichend. Es besteht ein geringer Strabismus divergens, sowie eine leichte diffuse Vergrößerung der Schilddrüse; Reflexe sehr lebhaft, seitengleich.

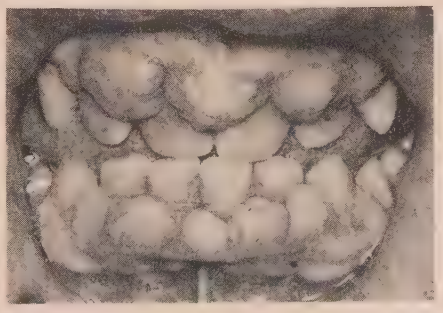
Lokalbefund: Befallen ist die Gingiva. Im Frontzahnbereich befindet sich im Vestibulum oris eine knollige Verdickung der Schleimhaut des Unterkiefers, insbesondere der Interdentalpartien. Gleichartige Veränderungen finden sich auch an der Schleimhaut des Oberkiefers gegenüber der Oberlippe. Die Veränderungen sind rosa bis hellrot und etwas konsistenter als die Umgebung. Keine Teleangiektasien und keine Erosionen. Die knotigen Verdickungen haben jeweils Erbsengröße, jedoch sind auch reiskorngroße Veränderungen nachweisbar. Die Gingiva im Backenzahnbereich ist lediglich etwas verdickt, jedoch nicht knotig. Zunge unauffällig. Mehrere bohnen- bis erbsengroße Lymphknoten an beiden Halsseiten, besonders rechts.

Diagnose: Makrulie (nach Hydantoinverabreichung).

Behandlung und Verlauf: BSG. 2/5 mm n. W., RR.115/65 mm Hg, im Blutbild Leukozytose (10 200 mit 47 % Lymphozyten), Urin o.B. Seroreaktionen. - Thoraxdurchleuchtung ergab keinen pathologischen Befund, Röntgen-Aufnahmen des Ober- und Unterkiefers ergaben keinen Anhalt für Zahnverlagerungen oder sonstige pathologische Veränderungen.

Eine Probeexcision aus dem Oberkiefer-Zahnfleisch ergab folgenden histologischen Befund: reaktive Epithelwucherung mit vermehrten Mitosen. Fibröse Tunica propria mit relativ zahlreichen Teleangiektasien im Papillarkörper und in der oberen Tunica propria, die peristatischen Kreislaufzustand und einen meist einreihigen Saum von Plasmazellen und vereinzelten undifferenzierten Adventitiazellen aufweisen. Arteriolen unauffällig. Der Junge hatte in den ersten Tagen der stationären Behandlung noch täglich ein bis vier Anfälle, weswegen er weiterhin Zentropil erhielt. Bei der Entlassung aus der hiesigen Klinik erhielt er auf Anweisung der Universitäts-Nervenklinik ein Rezept über "Glyboral simplex", er wurde zur weiteren Behandlung dort wiederbestellt. Die Glyboral-Simplex-Medikation wurde bald darauf abgesetzt und dafür Mylepsin - ein englisches hydantoinfreies Präparat - sowei zeitweise Luminal verordnet. Nach nunmehr einem Jahr sind die knolligen Zahnfleischwucherungen ziemlich abge-

Makrulie bei 25jähriger Epileptikerin (Fall I)



Makrulie bei 13jährigem Jungen (Fall II)

flacht, jedoch besteht noch eine deutliche Schwellung der frontalen Gingiva. Der Patient wurde nochmals auf die Wichtigkeit eines sorgfältigen "massierenden" Zahnbürstens hingewiesen. Eine weitere Normalisierung der Gingiva ist zu erwarten.

Ein ganz ähnlicher Fall wie 1) wurde 1942 von COSTE, MARCERON und TISSIER veröffentlicht. Bei einem 28jährigen Zahnarzt sahen sie Fingerknöchelpolster an allen Fingern und Dupuytren'sche Kontrakturen an beiden Händen, außerdem bestand seit dem 1o. Lebensjahr Epilepsie. Eine Makrulie wurde nicht festgestellt; da jedoch anzunehmen ist, daß dieser Patient seine Zähne ausreichend pflegte, und da er kein Hydantoinmedikament nahm, liegt die Vermutung nahe, daß 1.) es sich hier um das gleiche Syndrom handelt, und 2.) daß die Makrulie bei unserer Patientin zum großen Teil dem Zentropil zuzuschreiben ist.

Weiter wurden bei obigem Patienten rheumatische Erscheinungen, ein Hygrom und eine Keloidakne beobachtet, die sämtlichen Erscheinungen als "fibrosité à déterminations diverses" aufgefaßt, was sinngemäß unserer Diagnose "Polyfibromatose" entspricht.

Unser zweiter Patient ist noch in der zweiten Dentition begriffen, wobei das Fehlen größerer Unregelmäßigkeiten im Zahndurchbruch auffällt. Er kann als typischer Makruliefall gelten; seine Anamnese weist auf eine gewisse Anfälligkeit und allgemeine konstitutionelle Minderwertigkeit hin und so ist die Makrulie, die prompt nach ca. 3 Monaten eintrat, bei ihm gewissermaßen zu erwarten gewesen. Beide Fälle zusammengenommen sind geeignet, die Rolle des DH bei der Entstehung einer Makrulie zu beleuchten: einerseits dürfte dem DH eine entscheidende Rolle beim Entstehen der Makrulie bei Epileptikern zukommen (Fall 1), andererseits muß anscheinend eine gewisse pathologische Disposition die Voraussetzung für ihr Entstehen bilden (Fall 2).

Zusammenfassung.

Die Makrulie im beschriebenen charakteristischen Sinn ist nicht selten eine Begleiterscheinung der Epilepsie.

Eine gewisse pathologische Disposition ist daher anzunehmen, da die Makrulie in gewissem Umfang auch ohne Diphenylhydantoin-Medikation auftritt; jedoch führt erst die Diphenylhydantoin-Behandlung zu den auffallenden gingivalen Wucherungen.

Die klinischen Erscheinungen und das histologische Bild werden beschrieben.

In bezug auf die Ätiologie wird die Möglichkeit diskutiert, daß die hyperplastischen Veränderungen an der Gingiva auf hormonale Einflüsse zurückzuführen sind, da Diphenylhydantoin im Tierexperiment Nebennieren-Degeneration hervorruft.

Die Statistik zeigt, daß durchschnittlich 32 % der mit Diphenylhydantoin behandelten Epileptiker eine Makrulie aufweisen; die Therapiemöglichkeiten sind jedoch begrenzt, sie bestehen hauptsächlich in sorgfältiger Mundpflege von seiten des Patienten im Sinne einer Zahnfleischmassage.

Die Krankengeschichten zweier epileptischer Patienten mit Makrulie werden mitgeteilt, welche an der Universitäts-Hautklinik Würzburg zur Beobachtung kamen.

Für die freundliche Überlassung der Arbeit und für wertvolle Anregungen bei der Ausarbeitung möchte ich Herrn Professor Dr. med. S c h u e r m a n n meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

ABRAHAM,H.: Gray Hair. Journ.Amer.Med.Assoc. 161, 1956: 934

AIRD,R.B. a.STRAIT,L.: The Mode of Action of Sodium Diphenylhydantoinate (Dilantin) in Epilepsy. Journ.of Pharmac. and Experim.Therapeutics 103,1951: 136-146

ALT,J. et ASCH,L.: Intoxication par la mésantoine. Bull.Soc. franc.Dermatol. 59, 1952: 194-195

ARLOTTA,: Gingivitis hypertrophica durch Na-Diphenylhydantoin-Kuren bei Epileptikern. Riv.Ital.Stomat. Nr.2,1951, ref.in: Zahnärztl.Welt 7, 1952: 170

ARNOLD,A. u.ULRICH,L.: Behandlungsergebnisse mit Comital bei genuiner und symptomatischer Epilepsie. Dtsch.Med. Wschr. 76, 1951: 146-148

BACHEM,C.: Fortschritte der praktischen Arzneibehandlung im Kriege. Med.Klin. 15, 1919: 16-18

BECKER,M.: Gingivitis hypertrophicans als Folge einer Diphenylhydantoinkur bei Epileptikern. Med.Diss. Berlin, 1955

BENOIT, et DECAMPS: Une Hyperplasie gingivale par le Diphenylhydantoinate de soude. Rev.franc.d'Odonto-Stomat. 3, 1955: 391

BERGMAN,G: Die parodontalen Verhältnisse bei weißen Mäusen nach Gaben von Diphenylhydantoin-Natrium. Sv.tandläk,tskr. 43, Heft 6, 1950: 493, ref.in: Zentralbl.f.d.ges. ZMK-Heilkde. 16, 1952: 116

BERGMAN,G. u.BJÖRLIN,G.: Experimentelle Untersuchung über Gingival-Veränderungen bei Epileptikern nach Behandlung mit Diphenylhydantoin. Sv.tandläk.tskr. 41,Heft 5, 1948, ref.in: Zbl.f.d.ges.ZMK-Heilkde 14, 1951:470

BERLYNE,N.: Megaloblastic Anemia Due to Phenytoin. Journ.Amer. Med.Assoc. 158, 1955: 1457-1458

BILTZ,H.: Über die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Harnstoffen auf Benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5-5-Diphenylhydantoine. Ber.Dtsch.Chem.Ges. 41, 1908: 1379-1393

BLAKE,H.u.BLAKE,F.S.: Dilantin Gingival Hyperplasia. Oral Surg., Oral Med. & Oral Path. 6, 1953: 818-821

BONORDEN,W.: Schleimhauthyperplasien als ein charakteristisches Symptom allergischer und neurologischer Nebenerscheinungen der Hydantointherapie, Zahnärztl.Welt 10, 1955: 258-259

BRANDON,S.A.: Treatment of Hypertrophie of the Gingival Tissue Caused by Dilantin-Sodium Therapy. Journ.Amer.Dent. Assoc. 37, 1948: 732

BRAUN,F.: Kann heute noch von der Epilepsie als von einer Krankheit gesprochen werden? Schweiz.Med.Wschr. 82, 1952: 469-475

BRUSZT,P.: Hyperplastische Gingivitis an mit Diphenylhydantoin behandelten Epileptikern. Österr.Zschr.f.Stomatol. 53, 1956: 20-25

BUTLER,T.C.: Metabolic Demethylation of 3-Methyl-5-Ethyl-5-Phenylhydantoin. Journ.Pharm.a.Experim.Ther. 104, 1952:299-308

BUTLER,T.C.: Quantitative Studies of the Physiological Disposition of 3-Methyl-5-Ethyl-5-Phenylhydantoin (Mesantoin) and 5-Ethyl-5Phenylhydantoin (Nirvanol). Journ.Pharm.a.Experim.Ther. 109, 1953: 340-345

CATTAN,R, FRUMUSAN,P. et ATTAL,P.: Intoxication aigue par la diphenylhydantoine. Bull.Soc.méd.Hop.Paris 63,1947: 346-348

COSTE,F., MARCERON,L. et TISSIER,M: Deux cas de coussinets des phalanges. Hérédité similaire. Rapports avec la maladie de Dupuytren et d'autres Fibrosites. Ann.de Dermatol.et de Syphiligr. 2, 1942: 482-483

CROME,L.: The Histological Changes in Hydantoinate Gingivitis. Journ.Clin.Path. 5, 1952: 244-245, ref.in: Zbl.f.HNO-Heilkde 48, 1953/54: 212

DAVIDSONjr.,D.T. a.BERMAN,B.A.: Phelantin for the Treatment of Epilepsy. Journ.Amer.Med.Assoc. 160, 1956: 766-768

DETTORI,L.: Su di un caso di gengivite da Diphenylhydantoin di sodio guarito con cura mesantoinica. Clin.Odontoiatr. 10, 1955: 122

DIEHL,G.: Ein Fall von Makrulie (Elephantiasis des Zahnfleisches). HNO-Arzt 27, 1936: 209-213

EHRHARDT,H.: Elektrokrampfschwelle und Epilepsie. Nervenarzt 20, 1949: 470-473

GELLER,W.: Kombinierte Behandlung der cerebralen Krampfanfälle durch Diphenylhydantoin und Prominal. Nervenarzt 21, 1950: 124-126

GERLING,F.: Über Makrulie. Virchows Archiv 291, 1933: 522-539

GLICKMAN,J.and.LEWITUS,M.P.: Hyperplasia of the Gingivae Assoc. with Dilantin (Sodium-Diphenylhydantoin) Therapy. Journ.Amer.dent.Assoc. 28, 1941: 199

HAAS,H.: Arzneimittelallergien (1.Mitteilung) Arzneimittelforschung 2, 1952: 276-284

HAIM,G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Hydantoin-Hyperplasie der Gingiva bei Epileptikern (Diphenylhydantoin). Sitzg.-Ber./14.Kongr. d. ARPA Internationale in Venedig 5.-11.9.1955, ref.in: Zahnärztl.Rundschau 65, 1955: 17

HALLEN,O.: Die Behandlung der Epilepsie mit Mesantoin. Münch.Med. Wschr. 95, 1953: 913-914 und 963-965

HATZMANN,J.,NEUHOLD,R. u. v.RITTNER,W.: Exfoliative Dermatitis nach Hydantoin-Therapie. Ann.Paediatrici 179, 1952: 305-316

HAYM,J.: Gingivitis hypertrophicans bei Epilepsie und epileptiformen Zuständen. Sitzg.-Ber./14.Kongr. der ARPA Internationale in Venedig 5.-11.9.1955, ref.in: Zahnärztl. Rundschau 65, 1955: 17

HINE,M.K.: Fibrous Hyperplasia of Gingiva. Journ.Amer.Dent.Assoc. 44, 1952: 681-689

HIRSCHFELD,J.: Gingival Massage. Journ.Amer.Dent.Assoc. 43, 1951:290-304

HOLZEL,A.: Hypertrichosis in Childhood. Acta Paediatrica 40, I 1951, ref.in: Zschr.f.Kinderpsychiatrie 19, 1952: 204

HOROWITZ,W.S.: Gray Hair. Journ.Amer.Med.Assoc. 161, 1956: 934

ISAACSON,S.,GOLD,J. a. GINSBERG,V.: Fatal Aplastic Anemia after Therapy with Nuvarone (3-Methyl-5-Phenylhydantoin). Journ.Amer.Assoc. 160, 1956: 1311-1312

JACOBI,W.: Über Nirvanolexantheme. Arch.f.Dermat.u.Syphil. 130, 1921: 353-366

JANZ,D.: Epilepsiebehandlung mit Hydantoinpräparaten. Nervenarzt 21,1950: 113-119

JANZ,D.: Die Behandlung der Epilepsie mit Anirrit. Nervenarzt 24, 1953: 208-213

JENSEN,H.P.: Die Behandlung der Trigeminusneuralgie mit Diphenyl-Hydantoin. Ärztl.Wschr. 9, 1954: 105-108

KATZENSTEIN,J.: Über Erfahrungen mit Nirvanol. Med.Klin. 1920: 156-157

KERR,D.A.: Stomatitis and Gingivitis in the Adolescent and Pre-Adolescent. Journ.Amer.Dent.Assoc. 44, 1952: 27-32

KETZ,E. u. BOROFFKA,A.: Über Behandlungsergebnisse bei der symptomatischen Epilepsie mit dem Kombinationspräparat "Apydan". Ärztl.Wschr. 11, 1956: 457-460

KLEEBERG,von,E.: Nirvanol bei Epilepsie. Med.Klin. 1921:593-594

KING,J.D. a.GIMSON,A.P.: Experimental Investigations of Parodontal Disease in the Ferret and Related Lesions in Man. Brit.Dent.Journ. 83, 1947: 126-127 und 148-149

KING,J.D.: Experimental and Clinical Observations on Gingival Hyperplasia Due to "Epanutin" (Sodium-Diphenylhydantoinate). Brit.Dent.Journ. 96, 1954: 237-248

KLEIN,R. u.LIVINGSTON,S.: The Effect of Adrenocorticotropic Hormone in Epilepsy. Journ. of Pediatrics 37, 1950: 733-742

KLOPP,H.W.: Erfahrungen bei der Epilepsiebehandlung mit Mesantoin (Methyl-Phenyl-Äthyl-Hydantoin). Med.Monatsschr. 5, 1951: 779-782

KOZOL,H.: Mesantoin zur Behandlung der Epilepsie. Arch.Neur.Psych. 63: 235, ref.in: Dtsch.med.Wschr. 76, 1950: 259

KRAMER,E.: Über die Behandlung der Epilepsie mit Bor-Calcium-präparaten. Nervenarzt 21, 1950: 127-129

KRAMER,W. u. LUTEN,J.: Dupuytren's Contracture and Epilepsy. Nederl.Tijdschr.v.Geneeskunde,Amsterdam 95, 1951: 3023, ref.in: Journ.Amer.Med.Assoc. 148, 1952: 683

KRÖBER,E.: Die Praxis der Epilepsiebehandlung. Dtsch.Med.Wschr. 76, 1951: 304-308

KUNKEL,L.: Zur Behandlung der kindlichen Epilepsie mit Bagrosin bzw. Bagrosin-Natrium. Die Medizinische 22.12.56, 1956: 1820-1821

KWAST,van der, W.A.M.: Speculations Regarding the Nature of Gingival Hyperplasia Due to Diphenylhydantoin-sodium. Acta med. Scand. 153, 1956: 399-405, ref.in: Zbl.f. H.u.G.Krankheiten 95, 1956: 374

LINDEMAYR,W.: Über Mesantoinexantheme. Der Hautarzt 2, 1951: 313-316

LINDEMAYR,W.: Zur Diagnostik arzneibedingter allergischer Dermatosen. Arch.f.Dermatol. 200, 1955: 343-346

LIVINGSTON,S.,PETERSEN,D.,BOKS,L.L.: Hypertrichosis Occurring in Association with Dilantin Therapy. Journ.of Pediatrics 47, 1955: 351-352

LUSTIG,B. u.MAY,J.: Über die Behandlung der Epilepsie mit Zentronal Compositum. Mat.Med.Nordm. 7 heft 6, 1955: 216

LUSTIG,B. u. PERSCH,W.: Zur Epilepsiebehandlung mit neuartigen Hydantoinderivaten. Arzneimittelforschung 4, 1954: 733-734

MARTIN,R.,SUREAU,B.,VÉRON,M. et BARME,M.: Accidents cutanés et ganglionnaires au cours d'un traitment par la Diphenyl-hydantoine et la phénacétylurée (Phenacetylcarbamid). Arch. franc.Pediatr. 11, 1954: 979-982

MASI,P.: Ulteriore contribute alla conoscenza delle alterazione paradentali da difenilidantoinato sodico. Rivista Ital. di Stomatol. 11, 1953: 1408-1425, ref.in: Dtsch.Zahnärztl. Zeitschr.10, 1955: 704

MATHIS,H.: Zur Frage der Hyperplasie der Gingiva unter Dilantindauerbehandlung. Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 9, 1954:1280-9

MATHIS,H. u. LYMPIUS,W.: Über die Parodontopathien im Lichte der Relationspathologie Gustav Rickers. Zahnärztl.Rundsch. 65, 3: 53-55 , 1956

MATRAS,A.: Über tumorartige Wucherungen der Gingiva (Fibromatosis gingivae und gingivitis hypertrophica). Arch.f.Dermatol. 165, 1932, 565-567

MCQUARRIE,J., ANDERSON,J.A.,ZIEGLER,M.R.: Observations on Antagonist Effects of Posterior Pituitary and Cortico-adrenal Hormones in Epileptic Subject. Journ.Clin.Endocrinol. 2, 1942: 406, zit.n. Klein,R.,Journ.of Pediatr. 37, 1950: 733

MERRITT and PUTNAM: Sodium Diphenylhydantoinate in Treatment of Convulsive Disorders. Journ.Amer.Med.Assoc.111, 1938: 1068, zit.n. Weinland,W.L.: Hydantoine in der Epilepsiebehandlung. Nervenarzt 21, 1950: 119-124

MILBRADT,H.: Gingivitis Hypertrophicans durch Natrium-Diphenylhydantoin bei Epileptikern. Zahnärztl.Welt 7, 1952: 170

MORRIS,G.C. a. COHEN,J.D.: Crossensitivity to Diphenylhydantoin-Sodium and to Phenobarbital. New-England Journ.Med. 248, 1953: 27-28

MURPHY,J.T. a. SCHWAB,R.S.: Diphenylhydantoin (Dilantin) Sodium Used Parenterally in Control of Convulsives. Journ.Amer. Med.Assoc. 160, 1956: 385-388

NITZ,R.E., PERSCH,W., SCHMIDT,A.: Zur Chemie und antikonvulsiven Wirkung neuer Hydantoinpräparate. Arzneimittelforschung 5, 1955: 357-364

PENSKY,E.: Nirvanol bei Epilepsie. Med.Klin.15, 1919: 364-365

PIPER,H.G. u.ZEZSCHWITZ,v.,K.A.: Hydantoinexantheme unter Berücksichtigung eines tödlichen Verlaufes. Dermatol. Wschr. 132, 1955: 1186-1190

PORT,T.: Hyperplastische Zahnfleischveränderungen als Nebenwirkung bei der Hydantoin-Behandlung der Epilepsie. Zahnärztl.Welt 9, 1954: 382-383

RAEDER,Z.A.: Gingival Hyperplasia Resulting from Diphenylhydantoin-Sodium. A Review of the Literature. Journ.oral Surg. 8, 1950: 25-37

RITTER,R., REITTER,H.: Erzeugung der sogenannten neuralen Dystrophie. Dtsch.ZMK-Heilkde 18, 1953: 12-23

ROHRBACH,P.: Knochenmarksschädigung und Panhämozytopenie durch Hydantoinkörper. Schweiz.med.Wschr. 80, 1950: 337-340

ROYER,P.,BROUSSOLLE,P., THIEBAUX,R. et MOUGEOLLE,J.: Les manifestations d'intolerance à la Dimethyldithiohydantoine. Bull.Soc.franc.Dermat. 58, 1951: 609

RUDLER,B. de: Die Nirvanolanaphylaxie. Zschr.f.Kinderheilkunde 42, 1926: 361-371

RUSKIN,D.B.: Comparative Results in Seizure Control using Phenobarbital, Dilantin and Mesantoin. Amer.Journ.of Psychiatry 107,1950: 415, ref.in: Journ.Amer.Med.Assoc. 145, 1951: 1090-1091

RYAN,G.M.S. a.FORSHAW,J.W.B.: Megaloblastic Anaemia Due to Phenytoin Sodium. Brit.Med.Journ. 2, 1955: 242-243

SALAMA,N.,HILMY,A.: A Case of Diffuse Generalised Gingival Hyperplasia Due to Epanutin. Brit.Dent.Journ. 88, 1950: 157-159

SCHLAMPP,H.: Starke Hypertrophie des Zahnfleisches. Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 8, 1953: 46-47

SCHLEICSING,W.: Moderne Epilepsiebehandlung. Ärztl.Praxis 3,36 1951: 9

SCHMEISER,M.: Tödliche Vergiftung mit Zentropil beim Kind. Kinderärztl.Praxis 20, 1952: 158-161

SCHUERMANN,H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. Urban & Schwarzenberg, München u.Berlin 1955, S.105,149/5

SCHULTE,W.: Neuere neurologisch-psychiatrische Erfahrungen in ihrer Bedeutung für die Zahnheilkunde. Zahnärztl.Welt 4, 1949: 371-377

SCHULZ,H.: Das Krankheitsbild der Fingerknöchelpolster (Knuckle-pads) mit besonderer Berücksichtigung ihrer Ätiologie. Dtsch.Med.Wschr. 74, 1949: 1325-1326

SELIGER,H.: Neuere Erkenntnisse über die Kombination von Natrium-diphenylhydantoinat mit Barbitursäurederivaten, Prominal und Luminal und deren klinische Wirkung. Ärztl.Wschr. 5, 1950: 880-881

SHAFER,W.G.: An Attempt to Produce Gingival Hyperplasia in the Albino Rat by the Administration of Dilantin-Sodium. Journ.Dent.Research 27, 1948: 768-769

SIEGMUND,H: Hyperplastische Gingivitis bei Epileptikern. Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 6, 1951: 6-12

SROKA,K.H.: Zur Gesundheitsbedeutung der Hydantoine. Dtsch.Dent. Zschr. 48, 1952: 800-803

STÄHLI,R.: Die Hydantalbehandlung der Epilepsie. Schweiz.Med.Wschr. 79, 1949: 11-17

STAMMERS,A.F. a. BROMLEY,J.F.: Hypertrophy of the Gum Associated with Epanutin Therapy. Brit.Dent.Journ. 86,1949: 10-16

STAPLE,P.H.: Action of Diphenyl-Hydantoin-Sodium on the Adrenal Gland. Lancet 260, 1951: 1074

STAUDER,K.H.: Fortschritte der Pharmakotherapie in Neurologie und Psychiatrie. Fortschr.d.Neurol.u.Psychiatrie u. ihrer Grenzgeb. 19, 1951: 101-138

STERN,L., EISENBUD,L. a.KLATELL,J.: Analysis of Oral Reactions to Dilantin-Sodium. Journ.Dent.Research 22, 1943:157-164

STILLE,G.: Die Wirkung von Antikonvulsiva auf das Rückenmark. Arch.f.experim. Path.u.Pharm. 226, 1955: 172-179

STOEBER,E.: Über die Nirvanol-Therapie der Chorea minor. Zschr.f.Kinderheilkde 60, 1939: 546-564

STRAUCH,W.: Die Hydantointherapie der Epilepsie. Diss.Berlin 1952

SWENSON,H.M.: Der Mißerfolg der künstlichen Produktion von Zahnfleischhyperplasie bei der Ratte durch Hydantoin. Journ.Dent.Research 33, 1954: 468

THEOPOLD,W.: Über die Anwendung von Hydantoinderivaten bei Chorea minor. Zschr.f.Kinderheilkde 69, 1951:305-310

THIELE,H.-G.: Akute Zentropilvergiftung bei Epilepsie (Diphenylhydantoin). Arch.f.Toxikol. 15, 1954/55: 154-157

TOMAN,J.F.P.a.TAILOR,J.D.: Wirkungsart und Stoffwechsel der Antiepileptica. Arzneimittelforsch. 4, 1954: 175-183

TRACKSDORF,H.: Hyperplastische Zahnfleischveränderungen als Nebenwirkung bei der Hydantoinbehandlung der Epilepsie. Zahnärztl.Welt 9, 1954: 641-643

TRACKSDORF,H.: Zahnfleischveränderungen als Nebenwirkung nach Hydantoinderivaten bei Epilepsie. Zahnärztl.Rundsch. 65, 1956: 514-516

THOMA,K.H.: Dilantin Hyperplasia of the Gingiva. Amer.Journ.of Orthdont.and oral Surg. 26, 1940: 394-396

TOURAINE,A. et VISSIAN,: L'hyperplasie des gencives dans l'epiloia. Ann.de Dermat. 1946: 461-462

VARTIAINEN,A.: Nirvanolvergiftung (Selbstmord). Führer,Sammlung von Vergiftungsfällen 2, 1931: 55-56

VERBEEK,P.: Zur Behandlung der Epilepsie mit Apydan bei Kindern und Jugendlichen. Dtsch.Med.Journ. 6, 1955: 645-646

VERNE,J.: Ein neuer Aspekt der Histologie durch die Lokalisation der Enzyme. Ärztl.Forsch. 10,I, 1956: 157-166

VON DER HEYDT, A.: Beitrag zur Therapie der Epilepsie. Med.Klin. 50, 1955: 1609-1611

WALKER,D.C.: Hypertrophy of Gums. Journ.Amer.Med.Assoc. 143, 1950: 1298

WEINLAND,W.L., WEINLAND,G. u.WINDISCH,M.: Zahnfleischveränderungen als Nebenwirkung nach Diphenylhydantoin bei Epilepsie. Nervenarzt 20, 1949: 421-422

WEINLAND,W.L.: Hydantoine in der Epilepsiebehandlung. Nervenarzt 21, 1950: 119-124

WINIKER-BLANCK,E.: Gingivitis hypertrophicans nach Lepitoinbehandlung. Dtsch.Stomatol. 4, 1954: 165-167

WINIKER-BLANCK,E.: Beitrag zur Diphenylhydantointherapie der Trigeminusneuralgie. Dtsch.Stomatol. 6, 1955: 321-324

WINKLER,A.: Hauterscheinungen bei Medikation neuer Antiepileptika (Mesantoin). Zschr.f.H.u.G.-Krankheiten 12, 1952:193-201

WOLF,H.: Erkrankungen der Mundschleimhaut (Kongressbericht). Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 9, 1954: 82-88

WOODBURY,D.M.: Effects of Chronic Administration of Anticonvulsant Drugs, alone and on Combination with Desoxycorticosterone, on Electroshock Seizure Threshold and Tissue Electrolytes. Journ.of Pharm.and Experim.Therap. 105, 1952: 46-57

ZIEHEN,V.: Neuere Wege der Epilepsiebehandlung. Münch.Med.Wschr. 1950: 1015-1020 und 1097-1106

ZISKIN,D.E., STOWE,L.R. a. ZEGARELLI,E.V.: Dilantin Hyperplastic Gingivitis. Amer.Journ.Orthodont.a.Oral Surg. 27, 1941: 350-363

ZEGARELLI,E.V. a. ZISKIN,D.E.: Bone Heteroplasia in a Case of Dilantin Hyperplastic Gingivitis. Amer.Journ.Orthodont. a.Oral Surg. 29, 1943: 152-155

Lebenslauf

Am 18. August 1925 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hans Lemke und dessen Gattin Johanna, geb. Cassel, in Berlin geboren. Dort trat ich im April 1936 - nach vier Klassen Volksschule - in das Gymnasium zu Berlin-Steglitz ein. Zugleich mit der Versetzung in die 8. Klasse erhielt ich den Reifevermerk, da ich im Juni 1943 eingezogen wurde. Nach zwei Jahren Wehrdienst geriet ich im Mai 1945 in französische Gefangenschaft und wurde schließlich im Juli 1948 daraus entlassen.

Ich trat im April 1949 bei Herrn Dentist Vogelhund in Bettringen (Kr. Schwäbisch-Gmünd) als Praktikant ein und beendete meine dreijährige Ausbildung mit der Prüfungsnote II. Nach einem Jahr zahntechnischer Arbeit bei Herrn Dentist Semmler in Stuttgart begann ich im Sommer-Semester 1953 mein vorklinisches Zahnmedizinisches Studium an der Universität München, welches ich nach drei Semestern im Oktober 1954 mit der zahnärztlichen Vorprüfung beendete; im 2. und 3. Semester absolvierte ich zusätzlich die Ergänzungsprüfung zum Reifevermerk.

Im 4. und 5. Semester war ich noch in München, im 6. und 7. Semester an der Universität Würzburg immatrikuliert und beendete am 26. März 1957 meine zahnärztliche Prüfung.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Ivo Lemke

RUDOLF BAEHR WÜRZBURG ARNDSTR. 13